

## ANNEXE II

**Comment la course à la paternité pour la découverte du rétrovirus du SIDA contribua à fermer le ban sur la construction *SIDA = lymphocytes TCD4+ en moins***

### **I. Des maladies nouvelles par leur conjonction, et l'absence de passé médical des personnes atteintes**

L'Histoire officielle aura choisi de donner la primeur de la notation *épidémie* au bulletin hebdomadaire des CDC (*Centers for Diseases Control*) le *Morbidity Mortality Weekly Report*, édité à Atlanta, Géorgie. Le premier insert est du 8 juin 1981 : *entre octobre 1980 et Mai 1981, 5 jeunes homosexuels ont été traités à Los Angeles pour une pneumonie à Pneumocystis carinii, une maladie qui n'affecte autrement que des patients sévèrement immuno-déprimés ...* Suivent en Aout 1981 *26 cas de Sarcome de Kaposi et 15 autres de pneumonie à pneumocystis carinii, chez des homosexuels auparavant en bonne santé .... 70 cas additionnels de ce type depuis le 3 juillet, chez des personnes âgées de 25-49 ans, sans maladie prédisposante ... 94 % sont homosexuels ou bi-sexuels.*

Décembre 1981, contre-champs sur 2 autres revues de médecine - à très grand tirage international cette fois, *The Lancet* (Londres), *The New England Journal of Medicine* (Boston). Cinq articles publiés simultanément rapportent : *11 cas de pneumocystose pulmonaire acquises entre 1979 et 1981 chez des hommes jeunes, 6 drogués, 5 homosexuels ... Dans le sang des patients, baisse des lymphocyte de la classe des lymphocytes T ; la réaction de ces lymphocytes aux stimulations (au laboratoire) sont déprimées ... Un état d'immuno-déficienc e avec baisse des lymphocytes T fait suspecter ...chez les homosexuels ....une gènèse pathologique de type immunodéficienc e .... Les contacts sexuels avec les malades ne sont pas directement la cause de l'immuno-déficienc e observée, mais marquent un certain style de vie...*

*Homosexuels (« H1 »), Héroïnomanes (« H2 »), sans antécédents pathologiques notables...l'épidémie s'ouvrait en occident sur une porte étroite. Les maladies index (infections à microbes et virus opportunistes, sarcomes de Kaposi ) en donnaient la définition clinique, élargie en 1992 pour englober les lymphocytes TCD4+ du sang en nombres inférieurs à 200 par  $\mu$ L. Le terme AIDS fait son apparition au MMWR fin 1982 - portant ses assonances compassionnelles - à l' Aide.... Suivi de peu en France de sa traduction linéaire : SIDA, vide de toute résonance.*

## II. Une constellation de maladies connues, sans antécédents référents

Kaposi, infections opportunistes n'étaient pas des maladies nouvelles en 1981. La nouveauté tenait à leur apparition chez de jeunes gens sans passé médical. De vrai, et de mémoire de médecins formés dans les années 1960-1980, on n'avait jamais vu ça. Un témoignage en ce sens, pour l'Histoire : en 1979 les immunologistes de l'Assistance Publique de Paris avaient été conviés tour à tour au chevet de cet ancien marin portugais qui se mourait à l'hôpital Claude Bernard<sup>1</sup> d'une maladie bizarre, inaugurée en 1973 par une *pneumonie à Pneumocystis* ; la pneumonie avait été suivie d'une *infection douloureuse de l'œsophage* - par levure opportuniste (*candida albicans*) -, puis d'une *toxoplasmose cérébrale*, puis de *verruques multiples* dues au *papilloma virus*. L'ensemble clinique était assez inaccoutumé pour que les médecins en charge de Mr F aient appelés à conseil consultants après consultants ... Chauffeur de taxi parisien avant sa maladie, le patient avait fait son temps militaire en Angola, puis au Mozambique, au début des années 1970, et l'un des spécialistes consultés annotera l'observation : *a dû contracter en Afrique une .... inconnue ici* ! La valeur du témoignage est dans la congrégation des spécialistes et dans leur étonnement. Pour dire que les docteurs des années 1960-80 n'auraient pas pu "rater" des malades de ce type, s'il en avait été avant 1980. Pas plus que leurs maîtres en pathologie infectieuse, formés dans les années 1940-60, souvent d'anciens médecins militaires qui avaient exercé leur art en Afrique ouest-équatoriale dans les années *coloniales*. L'auteur se souvient d'avoir argumenté dans ce même hôpital - en 1967- le cas inhabituel d'un homme atteint de *méningite à cryptocoque* de source mystérieuse - l'infection des méninges est due à *cryptococcus neoformans*, une levure reconnue aujourd'hui comme un traceur microbiologique de SIDA avéré. Depuis l'exhumation des cas de méningites de ce type, dans le bassin du Congo (belge), dans les années 1955-1960, la datation *clinique* de l'émergence du SIDA maladie s'est vue affirmée.

## III. L'agent du SIDA est un virus, seulement ça, et déjà beaucoup trop

Juillet 1982, premiers cas de SIDA chez des hémophiles (« H 3 »). Ils ont reçu par voie intraveineuse des fractions coagulantes - extraites du sang de milliers de donneurs anonymes. Au terme de leur préparation industrielle, les extraits coagulants sont passés sur des filtres en plastique dont les pores sont assez fins (0.2 microns) pour retenir - et filtrer - cellules et bactéries. Les virus, de taille ultramicroscopique (à peine une centaine d'Angströms), traversent sans retenue ces filtres micropores. *Ultrafiltrable*, ce trait valait

---

<sup>1</sup> L'hôpital Claude Bernard avait été construit à la périphérie de Paris porte de la Villette, dans les années 30, à l'instar d'autres hôpitaux de type « colonial », au Cambodge, en Algérie, en Afrique.

à l'agent du SIDA des hémophiles le trait d'un *virus*, sans plus d'ambiguïté (juillet 1982). Restait à trouver LE virus en question, sans retard, au risque de propager le SIDA via les dérivés de sang humain à usage thérapeutique. Tout le système de la transfusion sanguine monterait sur la sellette si, d'urgence civile – avant que pénale – on n'identifiait pas le virus en cause, pour *produire les moyens techniques de sa* détection dans les dons de sang, et écarter du circuit médico-biologique les produits contaminés – *hautement contaminants*, comme on le sut dès l'hiver 1984.

#### **IV. Un virus *CD4 lymphotrope*...**

Dans le sang des patients atteints du SIDA, *une* anomalie biologique accrochait particulièrement l'attention : l'effondrement des globules blancs (lymphocytes) portant l'enseigne de la protéine *CD4*. Le virus recherché démontrait par là des relations d'affinité, fusse pour lui faire des misères, avec la *classe CD4+ des lymphocytes T*, un ensemble identifiable comme tel depuis très peu (1978-79). Trente années et des millions de dosages plus tard, le stigmate *lymphocytes TCD4+ du sang effondrés* ...n'a à peu près jamais été vu en médecine, hors infection HIV.

#### **V. Caraïbes, Afrique Ouest Equatoriale...*Un Virus Etrange Venu d'Ailleurs***

Le virus recherché devait avoir été fraîchement introduit dans le monde occidental, en passant sinon en provenance d'Afrique : dans les années 1970-1980, les services de pathologies infectieuses, à Paris et à Bruxelles, avaient accueilli des patients, africains ou européens, hommes et femmes – adieu à la « question » homosexuelle – résidentes et résidents d'Afrique ouest équatoriale francophone, ayant souffert d'infections opportunistes graves en série ( cf., Mr F..., le patient n° 1 en France, de nationalité portugaise). Pour un externe en médecine de première ou deuxième année, le rapprochement avec les cas rapportés au MMWR, au *Lancet*, au *New England Journal*, était une évidence. Médecins belges et français avaient mis le doigt dès 1982 sur le foyer SIDA en région sub-saharienne, conférant sa dimension à ce qui décidément prenait l'allure géographique d'une épidémie mondiale. Et si rien à l'époque ne permettait de placer *l'origine du SIDA en Afrique*, les malades en provenance du Zaïre et des pays alentours, joints à ceux d'Haïti ( « H 4 » du *syndrome des 4 H* ), donnaient leur marque d'*exotisme* au virus qui restait à découvrir.

#### **VI. *CD4 lymphotrope des tropiques* : seul un rétrovirus...**

*Retrovirus* (sans accent en anglais, rétrovirus pour la forme francisée). Pour se faire une descendance, le virion apporte dans la cellule où il pénètre une protéine qui fait office d'enzyme de polymérisation des acides nucléiques = **polymérase** ou **transcriptase**. La polymérisation des acides nucléiques mis bout à bout pour reconstruire un nouveau matériel génétique HIV débute de la forme **ARN** du virus injecté, en allant vers sa forme **ADN provirale**, soit le sens contraire à ce que la biologie moléculaire connaissait dans les

années 60. Contraire = inverse, d'où la description du phénomène en français comme une *transcription inverse* - l'anglais **reverse** donne *reverse transcription*. L'enzyme qui catalyse la polymérisation inverse des acides nucléiques précurseurs du génome HIV vers sa forme ADN s'écrit en français **Transcriptase inverse**, en version anglaise : **RE**verse **T**ranscriptase. Les deux premières lettres siglées donnent **RETR**, le petit o vient là pour la scansion – et le glissement de sens vers *rétro* = *archaïque*.

Dans les années 78-80, Robert Gallo à Bethesda, aux Etats-Unis, avait identifié le premier des rétrovirus jamais isolé chez un humain : *Human T-cell Leukemia (Lymphoma) Virus, HTLV* ...Ce rétrovirus infecte *électivement les lymphocytes T de classe CD4+* ; l'une des maladies qui en résulte comporte une *prolifération en masse* de certains lymphocytes T CD4+ *cancérisés*. La ressemblance entre *SIDA* et *leucémie* est à l'évidence celle d'un envers endroit ! Le rétrovirus HTLV *cancérise* un clone de lymphocyte CD4 qui, du coup, se met à *proliférer* sauvagement ; le contraire du SIDA où les lymphocytes CD4 *fondent et disparaissent*. Des contraires stimulants pourtant, si l'on veut bien leur appliquer le principe de *rapprochement des contraires* ...Un rapprochement logique et biologique puisqu'entre le virus recherché pour le SIDA, maladie aux lymphocytes CD4 évanescents, et le virus HTLV, et ses maladies à lymphocytes CD4 proliférant, *le lieu commun biologique* se trouve ...dans ces *lymphocytes T CD4+*, suivant le principe de parcimonie des effets et des causes, si prisé lui aussi dans le raisonnement de science *inductif*.

Lorsque le SIDA fait son apparition en occident, *HTLV* vient de faire son entrée au catalogue de la virologie, comme premier rétrovirus isolé chez les humains – par l'équipe de Gallo à Bethesda, et des médecins au Japon. Dès février 1982, un possible rapprochement entre *virus du SIDA* et *HTLV* fut pris en compte par Gallo et coll.. L'hypothèse fera en son temps (août 1982) son chemin (de Bethesda / USA à Garches / France) ; de là l'hypothèse du rétrovirus CD4 lymphotrope reformulée sera présentée à 30 médecins biologistes de l'hôpital Cochin – Paris le 5 octobre 1982. Deux éléments complétaient l'argumentaire en faveur de *rétrovirus et SIDA* : le HTLV et « sa » leucémie étaient présents dans les régions (Zaïre) où le SIDA avait fait son apparition<sup>2</sup> ; le SIDA maladie était présent en Afrique (centrale francophone) – ce que les chercheurs américains ignoraient. Japon, Antilles...Afrique de l'ouest... La trace d'un *rétrovirus CD4 T lymphotrope exotique* était dessiné ; à Paris comme à Bethesda, on était bien sur la piste d'un *rétrovirus de type HTLV*, Et suivant ce conducteur, l'équipe de Pasteur ira à la pêche d'une *activité transcriptase inverse de type HTLV*, dans le surnageant d'une première culture de lymphocytes dérivés d'un ganglion prélevé chez un patient (*BRU*).

---

<sup>2</sup> Nous avions à Garches – sur un malade parisien - identifié un premier cas de *leucémie HTLV+* chez un patient d'origine *zaïroise*.

## VII. Pourquoi *rétrovirus*, et non *virus tout court* ?

A Paris, le groupe des cliniciens apprentis épidémiologistes - réunis dans un *groupe de travail* auto légitimé - ne cherchaient pas, pas spécialement tout d'abord, un rétrovirus. Peu d'ailleurs parmi les membres de ce groupe connaissaient l'existence de cette catégorie de virus. Le portrait-type reconstitué par les parisiens s'en était approché sans le savoir, en déclinant le syntagme *CD4 lymphotrope exotique* pour le virus recherché. *HTLV ...Bon sang...Mais bien sûr...* Certes, le rapprochement était, comme on l'a dit plus haut, paradoxal : *HTLV* immortalise les lymphocytes TCD4+ qu'il infecte ; le virus du SIDA les fait périr ... Il n'empêche, le descriptif *virus CD4 lymphotrope exotique* ne laissait de place à aucun autre virus. Car de tous les virus connus, le seul alors, absolument, était HTLV, un rétrovirus par le fait ! Car l'observation empirique constate – sans bien comprendre que...*seuls les rétrovirus HIV et HTLV* montrent ce *tropisme affiné* pour les lymphocytes TCD4+. Qu'est ce qui, dans ces rétrovirus – qui n'ont à vrai dire quasiment *rien en commun* sur leurs cartes phylogénétiques respectives, même pas la *protéine-enzyme* responsable de la *fonction transcriptase inverse* - qu'ils partagent en effet... qu'est ce qui pourrait rendre compte d'une affinité aussi élective pour les TCD4+ ? A cette question élémentaire, mon Cher Watson, personne n'a jamais pu dire le début du comment pourquoi !

## VIII. Dépister une fonction *Transcriptase Rétrovirale* chez l'homme, c'était alors un *must HTLV...*

Que les historiens ne s'y trompent plus : c'est en suivant le *trait CD4+ T lymphotrope commun* aux deux rétrovirus que la piste du HTLV - et son traceur fonctionnel = *activité transcriptase inverse* – conduisit les pasteuriens à ferrer l'agent du SIDA<sup>3</sup> chez les patients *Bru, Lai*, et suivants. L'hameçon lancé dans les surnageant des lymphocytes de BRU en avait été appâté avec des *amorces moléculaires* qui n'étaient pas tombées du ciel<sup>4</sup>. Le premier rétrovirus du SIDA – saisi en culture à l'institut Pasteur de Paris en janvier février 1983 - se révélera : cousin très lointain du HTLV... A Bethesda, dans le même temps, on aura fait les frais d'un attachement au rétrovirus *immortalisant* les lymphocytes comme l'aurait fait un « vrai » le HTLV d'origine. Il faut dire aussi que, premier dans l'histoire à se mettre sur la piste rétrovirus / SIDA, l'équipe de Gallo aura été – bien involontairement - trompée !

---

<sup>3</sup> Cf., la déclaration non équivoque au magazine *Nature Medicine*, en l'an 2003, de Luc Montagnier - prix Nobel 2008 pour la co-découverte du virus du SIDA avec Françoise Barré-Sinoussi.

<sup>4</sup> Les pasteuriens en avaient appris la formule et le maniement à Bethesda, auprès de Robert Gallo, quelques temps auparavant, lorsqu'ils s'étaient convaincu de devoir dépister la présence du rétrovirus HTLV ... dans les sangs prélevés aux Etats Unis... pour augmenter le rendement de la production du vaccin hépatite B à Paris ...

### **IX. Le rétrovirus des caraïbes, agent de la leucémie, en cachait un autre**

Trois cas d'infection à rétrovirus superposés chez trois patients - 3 malades *doublément infectés par le HTLV ET par le HIV* - vont dérouter Robert Gallo, tout à la traque d'un virus HTLV-like. Deux venaient de Paris, sous forme de cellules congelées, dérivées de 2 patients contaminés *en Haïti* (où le HTLV prévaut dans les populations afro-caraïbes). A qui, comme l'était Gallo, était persuadé de devoir chercher pour cause du SIDA un cousin, lointain, de « son » *HTLV* vint » des 3 patients un *HTLV caraïbe* ! Impossible de ne pas se prendre les pipettes dans ce méli-mélo, et Gallo et collaborateurs publieront ces trois cas de SIDA authentique en rapport avec une (double) infection rétrovirale – avec *HTLV* seul mis en avant dans la publication ...

### **X. L'Histoire, au-delà de Stockholm, retiendra**

Quatorze mois plus tard (Avril 1984), l'équipe de Gallo, au NIH, livrait depuis Bethesda – trois mois avant l'équipe de Pasteur - un *test de dépistage-maison*, capable de déceler, dans le sang de malades au stade de SIDA avancé, les anticorps dirigés contre l'enveloppe du virus *LAI* - à raison de près de **9 patients-index sur 10**... Des chiffres forts comparés aux **moins de 2 SIDA pour 10** affichés dans le brevet d'invention des pasteuriens, à l'automne 1983. Ce brevet rapportait la découverte d'un *nouveau rétrovirus*, en effet : son *enveloppe externe* était décrite comme ...*spécifiquement impropre au dépistage du SIDA*... Cette propriété d'allure novatrice – s'agissant de virus aussi *enveloppé que le sont ces rétrovirus* – relevait en réalité d'un artéfact : le test de dépistage présenté en 1983 par Mongtagnier et collaborateurs *ne pouvait pas détecter* d'anticorps contre l'enveloppe *GPI60* – mais seulement ceux dirigés contre la protéine *P24* (centrale, au *core* des virions), et alors plutôt rarement<sup>5</sup> – parce que les concentrés de virions purifiés ne *contenaient plus d'enveloppe rétrovirale* ... par suite du *déshabillage involontaire* des virions, lors de l'ultra-centrifugation<sup>6</sup>.

---

<sup>5</sup> Les anticorps reconnaissant les protéines les plus internes des virions – anticorps anti protéine 24 notamment – tendent à disparaître de l'organisme du porteur de VIH avec l'évolution de leur maladie vers le SIDA. A ce stade, 80 % environ des malades européens ont en règle « perdu » leurs anticorps anti P24. En conséquence, le dépistage, à ce stade de la maladie, des porteurs de virus par la détection d'anticorps anti P24 – à l'exclusion des anticorps anti Gp 160 - ne peut déceler au mieux *que 20 % des malades SIDA*.

<sup>6</sup> Pour fabriquer leurs tests de dépistage, les chercheurs doivent concentrer des masses de virus – recueillies dans le surnageant de cultures de lymphocytes infectés au laboratoire. Le processus de concentration faisait recourir chez les pasteuriens au *coussin de sucrose concentré*, dans le fond des tubes d'ultracentrifugation, avec effets de *cisaillement* sur l'enveloppe des virions ... Dépouillées de la précieuse enveloppe, ces préparations tests ne pouvaient plus détecter chez les patients SIDA que ... les anticorps dirigés contre les protéines du *core* interne des virions (cf. la note de bas de page précédente).

Au contraire, le test de dépistage mis au point par les américains - en cultivant le virus *LAI*, propriété de l'institut Pasteur – détectait ces anticorps d'enveloppe chez 90 % des malades au stade de SIDA. De quoi jurer sans équivoque que ...les rétrovirus *BRU*, *LAI*, et congénères, étaient *étiologiquement* reliés au SIDA. Cette démonstration emporta la conviction des développeurs industriels de tests de dépistage du VIH, contribution *vitale* pour la protection des receveurs de transfusion, partout dans le monde - plus quelques mois en décalage ici, malgré l'avance qu'aurait pu assurer la découverte, à Paris, un an avant les américains, de l'agent véritable du SIDA<sup>7</sup>.

### **XI. La formulation convenue depuis 1982 pour dire le SIDA fût scellée dans les brevets industriels d'invention déposés autour du virus causal**

Le rétrovirus du SIDA isolé par Montagnier et al en février 1983, solidement menotté par Gallo en Avril 1984 comme cause assurée du SIDA, se comporte *in vitro* en *cytopathe* (traduction approximative de l'anglais *cytopathic*) : HIV a des effets mortels sur les lymphocytes TCD4+ - en culture au laboratoire, un comportement différentiel par rapport au rétrovirus HTLV. Ce caractère *cytopathique in vitro* faisait évidemment écho à la disparition *in vivo* des mêmes globules chez les patients. Si bien que le phénomène *cytopathic* avait été inscrit dans les brevets d'invention industrielle, pour différencier ce rétrovirus là de l'autre, HTLV, conformément aux exigences de tout brevet d'invention : montrer au moins *une* différence singulière d'avec les faits auparavant connus. La constellation des nouveautés était singulièrement impressionnante : on réunissait chez un malade atteint de SIDA – *affection nouvelle* : un rétrovirus *différent* du précédent - par son comportement en culture ; l'ensemble *lymphocytes TCD4+* - avec ses marqueurs biologiques *tout neufs* ; pour une maladie évoquant les effets des (encore tout jeunes) médicaments *immunosuppresseurs* ; le tout en coïncidence aux *lymphocytes TCD4+ disparus*... La rampe était trop congruente pour que la fable des *TCD4+ en perdition* comme cause des maux du SIDA ne trouve pas matière à se lancer.

---

<sup>7</sup> Les premiers tests-maison présentés au monde scientifique par les pasteuriens à l'automne 1983 donnaient un taux de *faux négatifs de 80 %* ...Trop sans doute, pour que l'on puisse jurer en bonne science que le virus ainsi désigné *était bien le virus du SIDA* - quelque soit la langue, maternelle ou anglaise, utilisée pour la démonstration - Cf., *la Bataille du SIDA*, docu-fiction de Laurence Beauvillard et coll - où le report du dépistage en France, de janvier à juillet 1985, serait à penser comme en relation avec un *déficit de parlance anglophone* chez nos chercheurs.